Le complément

I. Introduction :

Le système du complément constitue un élément important de l'immunité innée, première ligne de défense du système immunitaire contre les agents étrangers. C'un système biologique constitué par un ensemble de protéines sériques dont l'activation mutuelle en cascade engendre diverses activités biologiques.

La notion de complément a été mise en évidence, il y a plus de cent ans, dans un contexte de recherche de facteurs circulants pouvant expliquer la résistance à divers agents infectieux. Il a été démontré que deux facteurs du sérum, l'un thermorésistant et l'autre thermosensible, permettaient la destruction d'agents pathogènes chez des animaux exposés à ces agents. Il s'est avéré que l'agent thermorésistant était en fait l'anticorps spécifique au pathogène, alors que l'agent thermosensible était le complément.

II. Fractions du système du complément / Nomenclature :

On dénombre actuellement plus de trente protéines associées au système du complément. Certaines sont impliquées dans l'activation de la cascade enzymatique, d'autres dans la régulation de cette cascade, afin d'empêcher des effets potentiellement néfastes pour les cellules de l'hôte, alors que certaines autres sont des récepteurs cellulaires de composantes ou de fragments de composantes du complément.

- Les composants du complément sont appelés C1, C2, ..., C9 selon l'ordre chronologique de leur découverte.
- Les fragments de clivage sont désignés par l'adjonction d'une lettre minuscule a, b, c ou d (ex : C3a, C3b ...)
  Les composants propres à la voie alterne sont désignés par des lettres majuscules : P, B et D. Il en est de même pour certains facteurs de régulation : H, I...
- Récepteurs membranaires : CD35, CD55.
- Récepteurs du complément CR1-4. C3bR....

Le foie assure la production de la majorité de ces fractions. Cependant certaines fractions du complément sont produites par le macrophage.

III. Mécanismes d'activation du complément :

Le système du complément est activé suite à l'interaction en cascade de protéines plasmatiques via une série de réactions enzymatiques.

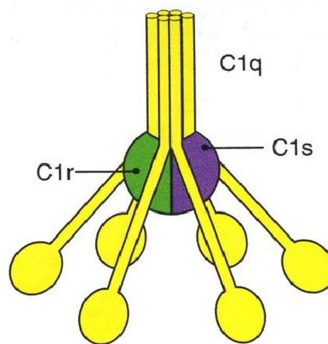
Il existe trois voies d'activation du complément, distinctes au niveau de leur initiation, mais convergeant vers un point commun. Il s'agit des voies classique, alterne et des lectines,

A- La voie classique :

La première à avoir été découverte, la voie classique est en fait la plus récente d'un point de vue évolutif.

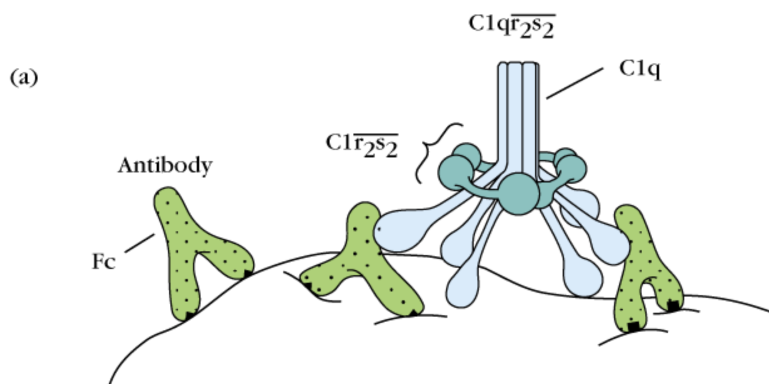
Cette voie est ***initiée*** par les ***complexes antigène-anticorps***, mais certains structures telles l'ADN, la protéine C-réactive, la ß-amyloïde ou les corps apoptotiques peuvent aussi initier la cascade d'activation.

Autant *les immunoglobulines d'isotype M (IgM) que G (IgG)* ont la capacité, lorsque fixées à leur antigène spécifique, de lier la première composante de la voie classique du complément, le C1q , via leurs portions constantes Fc.

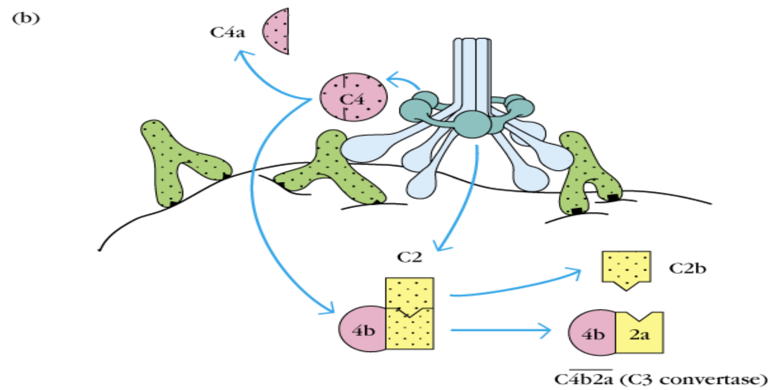


Structure de la molécule C1

Le C1q est une large molécule multimérique composée d'une portion globulaire et d'une portion collagéneuse. L'interaction entre le domaine Cμ3 des IgM ou Cγ2 des IgG et le C1q s'effectue via sa portion globulaire. Cette liaison entraîne une interaction du C1q avec deux enzymes, le C1r et le C1s, qui s'assemblent en un complexe formé de 2 molécules de C1r et 2 molécules de C1s autour de la portion collagéneuse du C1q.



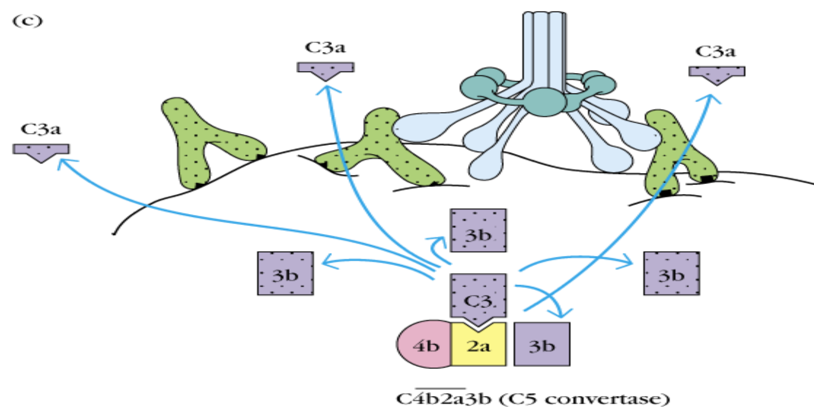
Ce complexe moléculaire constitue la molécule C1 qui, via la sérine protéase C1s, clive la composante C4 en 2 sous-produits, le C4a et le C4b. Le C4a de faible poids moléculaire est relâché, alors que le C4b se lie à la surface de l'agent étranger sensibilisé ou du complexe immun près du complexe C1-anticorps. Le C1s clive ensuite la composante C2. De façon analogue au C4, le sous-produit de faible poids moléculaire du C2, le C2b, est relâché alors que le C2a, de plus haut poids moléculaire, se lie au C4b.



Le complexe C4b2a constitue la C3 convertase de la voie classique.

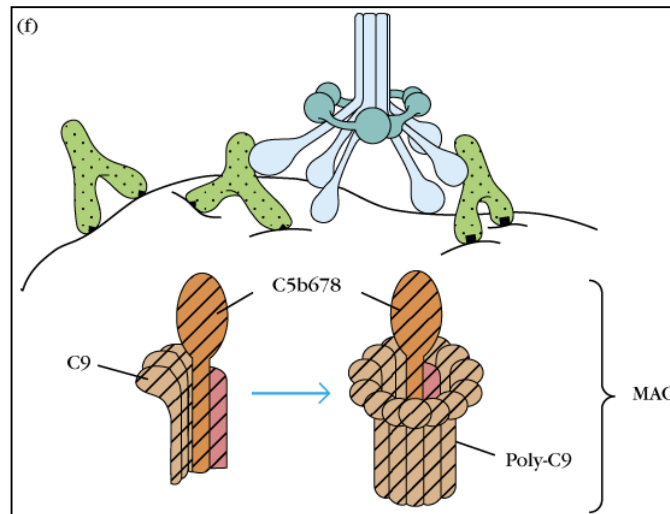
Ce complexe enzymatique induit la protéolyse de la composante C3, protéine centrale dans l'activation du complément. Le fragment C3a est relâché tandis que le C3b se lie à la surface de l'agent étranger.

Le nouveau complexe moléculaire **C4b2a3b représente la convertase C5** qui lie la prochaine protéine dans la cascade, le C5, et induit sa protéolyse. Un peptide de faible poids moléculaire, le C5a, est libéré alors que le fragment de haut poids moléculaire, le C5b, se lie au site d'activation.



Les composantes C6, C7, C8 et C9 se lient ensuite à la surface de l'agent étranger, non pas par protéolyse comme pour les composantes précédentes, mais par changements conformationnels.

L'insertion de plusieurs molécules de C9 suite à l'assemblage du complexe C5b-C6-C7-C8 induit la formation du **complexe d'attaque membranaire** qui a la capacité de former des pores dans la membrane bi lipidique des cellules. En permettant le passage d'ions à travers les pores formés, le complexe d'attaque membranaire déstabilise la membrane et provoque la lyse de la cellule par choc osmotique.



B- La voie des lectines :

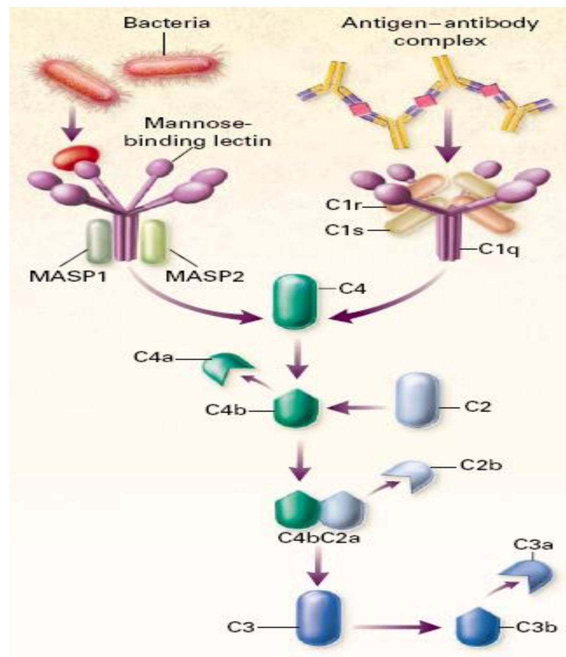
La voie des lectines ***est initiée*** par la liaison de ***lectines*** dépendantes du calcium, telles la mannan-binding lectin (MBL), à la surface d'une grande variété de microorganismes.

La molécule MBL, ressemble structurellement au C1q, mais possède un domaine de reconnaissance des carbohydrates permettant sa liaison spécifique aux sucres terminaux de glycoprotéines, tels qu'exprimés à la surface de ***micro-organismes*** (mannose, N-Acétylglucosamine, fucose, glucose).

La MBL circule en association avec des enzymes de type sérine protéase nommées MASP-1 (mannan-binding lectin-associated serine protease-1), MASP-2.

Suite à sa liaison à la surface d'un microorganisme, la MBL subit un changement conformationnel qui induit l'activation des MASPs. La sérine protéase MASP-2 clive alors le C4, tout comme le C1s le fait à l'intérieur de la voie classique. De même, la protéolyse du C2 mène à la formation du complexe **C4b2a**, qui constitue une **convertase C3** similaire à celle de la voie classique.

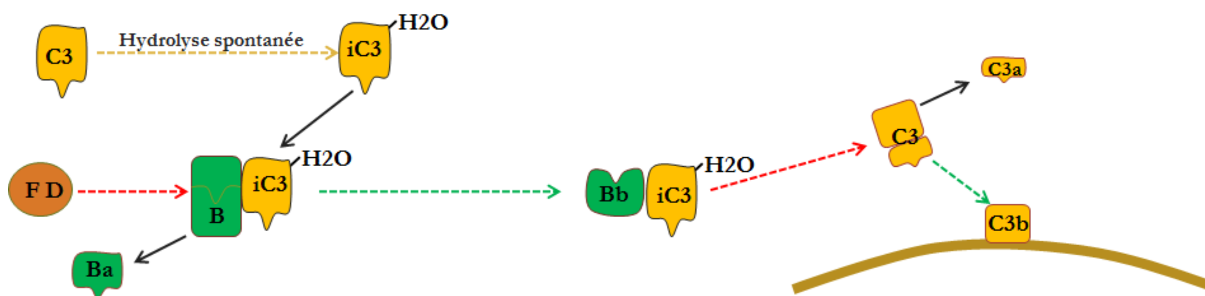
La suite de la cascade est alors la même que celle observée dans la voie classique.



La voie des lectines vs vois classique

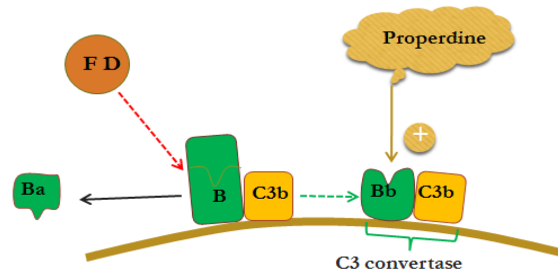
C- La voie Alterne:

Cette voie est initiée par la liaison du C3b à la surface d'un microorganisme. La molécule C3 contient un groupement thiolester en son centre qui maintient sa conformation. Ce groupement n'est pas complètement stable et son hydrolyse survient lentement en circulation. Le C3 hydrolysé, appelé iC3 ou C3(H2O), se lie au facteur B pour former le complexe iC3B en circulation.

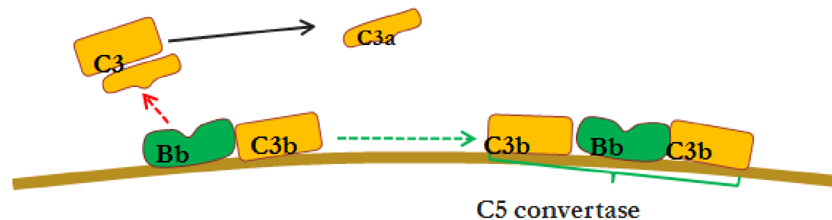


Le facteur B est ensuite clivé par le facteur D. Un petit fragment nommé Ba est libéré pour mener au complexe iC3Bb. Ce complexe représente la convertase C3 d'initiation de la voie alterne et a la capacité d'engendrer la protéolyse de C3 en C3a et C3b. Le C3b ainsi formé peut se lier à la surface d'un agent étranger et interagir avec le facteur B qui est alors clivé par le facteur D.

Le complexe C3bBb est stabilisé par la properdine (P), pour augmenter l'efficacité de l'activation, et est appelé convertase C3 d'amplification. Il s'en suit une protéolyse de plusieurs autres molécules de C3 et l'attachement de plusieurs molécules de C3b à la surface de l'agent étranger. Cette amplification de la déposition de C3b mène à la formation de la convertase C5 de la voie alterne composée de (C3b)2BbP.



La cascade poursuit son évolution vers la déposition des composantes C5b et C6 jusqu'à C9, de façon similaire à l'activation via la voie classique telle que décrite précédemment.



IV. Effets biologiques du complément :

a- Défense anti-infectieuse :

- *Bactériolyse, virolyse et lyse des cellules infectées par des virus:*

L'activation du complément à la surface des bactéries conduit au complexe d'attaque membranaire C5b-9 qui est capable de lyser celles-ci.

Les cellules infectées par une grande variété de virus sont lysées par le complément en présence d'Ac dirigés contre les Ag viraux exprimés à leur surface.

- *Opsonisation :*

Lorsque les bactéries activent le complément, des fragments C3b, C4b et C3bi se déposent à leur surface et permettent ainsi aux cellules phagocytaires (PNN, monocytes et macrophages) qui portent des récepteurs membranaires spécifiques de ces fragments du complément (CR1, CR3 et CR4) d'adhérer plus facilement à ces bactéries, l'adhésion étant la première étape de la phagocytose.

b- Action pro-inflammatoire :

Le complément joue un rôle important dans le déclenchement de l'inflammation à proximité du site de son activation. Cet effet est essentiellement sous la dépendance des anaphylatoxines C4a, C3a et surtout C5a, libérées lors de l'activation du complément et qui interagissent avec les récepteurs cellulaires C3a/C4a-R et C5a-R présents sur les mastocytes, les P.N.B et les cellules phagocytaires.

Les principaux effets pro-inflammatoires des anaphylatoxines sont : La vaso-constriction des veinules post-capillaires avec augmentation de la perméabilité capillaire et une broncho-constriction, Libération d'histamine, par les PNB et les mastocytes et le chimiotactisme et activation des polynucléaires et des monocytes.

c- Solubilisation et épuration des complexes immuns :

Les molécules de C3b et de C4b fixées sur les complexes immuns (Ag- Ac) s'intercalent entre les Ac et empêchent ainsi les interactions Fc-Fc, cruciales dans le processus de d'agrégation des complexes immuns et leur précipitation.

Les complexes immuns opsonisés par du C3b ou C4b se lient au CR1 des érythrocytes (quantitativement prédominants dans le sang par rapport aux phagocytes) qui les transportent vers le foie et la rate où ils sont dissociés des GR avant d'être dégradés par les macrophages.

V. Régulation:

Bien que le complément soit efficace dans l'élimination d'agents étrangers, son activation doit être régulée afin d'éviter son emballement pouvant engendrer des dommages aux cellules de l'hôte.

Des protéines régulatrices solubles et membranaires interviennent à différents niveaux, pour bloquer les effets indésirables de cette activation.

- Les mécanismes de contrôle:

- Empêcher l'activation.
- Limiter l'activation.
- Limiter l'activité des anaphylatoxines.
- Contrôler la formation du MAC.

a- Protéines solubles :

Molécule	Rôle
C1 inhibiteur (C1Inh)	→ Empêche l'activation spontanée de la voie classique et des lectines en se liant aux enzymes C1r et C1s MASPs
C4b-binding protein (C4bBP)	→ Accélère la dissociation de la C3 convertase de la voie classique.
Facteur H	→ Se lie au fragment C3b et sert de cofacteur au facteur I pour la dégradation du C3b en fragments inactifs. → Accélère la dissociation du complexe C3bBb en circulation et à la surface des cellules de l'hôte.
Carboxypeptidase N	→ Agit au niveau des C3a et C5a, libérés suite à la protéolyse du C3 et C5, afin de cliver l'arginine en C- terminale et ainsi inactiver tout ou une partie de leur activité chimiotactique.
Vitronectine et Clusterin	→ bloquent la formation du complexe d'attaque membranaire

b- Protéines membranaires :

Molécule	Rôle
Récepteur de type 1 du complément (CR1, CD35)	→ Présent à la surface des érythrocytes, monocytes/macrophages, neutrophiles, éosinophiles, cellules dendritiques folliculaires, lymphocytes B et lymphocytes T activés. → Cofacteur du facteur I dans la dégradation des fragments C4b et C3b → Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classiques et alternes.
Molécule membranaire cofacteur protein (MCP, D46)	→ Exprimée par une très grande variété de cellules. → Agit comme cofacteur au facteur I pour la dégradation des fragments C4b, C3b.
Molécule decay-accelerating factor (DAF, CD55)	→ Exprimée sur une grande variété de cellules; → Accélère la dissociation des C3 convertases des voies classique et alterne.
Molécule CD59	→ Retrouvée sur une grande variété de cellulaire. → Inhibe l'insertion du C9, par interférence avec le site de liaison retrouvé sur sur le composant C8.